

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/030332 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61P 25/28**,
25/14, 25/16, 3/10, 25/08, 9/10, 25/00, A61K 31/55, C07D
491/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2004/000251

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juli 2004 (12.07.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 1538/2003 29. September 2003 (29.09.2003) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG**
[AT/AT]; Boltzmanngasse 11, A-1090 Wien (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BODENTEICH,**
Angelika [AT/AT]; Am Predigstuhl 23, A-4040
Steyregg-Plesching (AT). **FRANTSITS, Werner, J.**
[AT/AT]; Nothartgasse 19, A-1130 Wien (AT). **PIRICH,**
Eberhard [AT/AT]; Felix Mottlstrasse 32, A-1190 Wien
(AT). **CZOLLNER, Laszlo** [AT/AT]; Wiener Neustädter
Strasse 28, A-2490 Ebenfurth (AT).

(74) Anwälte: **BEER, Manfred** usw.; Lindengasse 8, A-1070
Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 2. Juni 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF GALANTHAMINE AND THE DERIVATIVES THEREOF IN THE PRODUCTION OF MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON GALANTHAMIN UND SEINEN DERIVATEN ZUM HERSTELLEN VON ARZNEI-
MITTELN

(57) Abstract: The invention relates to the use of galanthamine and the cholinergically active derivatives thereof in the produc-
tion of medicaments for preventive treatment of postoperative delirium and/or subsyndronal postoperative delirium. Galanthamine,
the galanthamine derivative(4aS, 6R, 8aS)-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef] [2]ben-
zazepinium bromide and analogous salts, hydrates or solvates are advantageously suited for use according to the invention.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galanthamin und seinen cholinerge Aktivität aufweisenden
Derivaten zum Herstellen von Arzneimitteln zur Behandlung sowie zur präventiven Behandlung von postoperativem Delir und/oder
subsyndronalem postoperativem Delir. Neben Galanthamin eignet sich in vorteilhafter Weise das Galanthaminderivat (4aS, 6R, 8aS)-
6Hydroxy-3-methoxy-11-methyl-4a,5,9,10-tetrahydro-6H-benzofuro[3a, 3, 2-ef] [2]benzazepinium Bromid sowie analoge Salze,
Hydrate oder Solvate für die erfindungsgemäße Verwendung.

WO 2005/030332 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT2004/000251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P25/28 A61P25/14 A61P25/16 A61P3/10 A61P25/08
 A61P9/10 A61P25/00 A61K31/55 C07D491/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/32185 A (FISCHER PETER) 8 June 2000 (2000-06-08) page 7, paragraph 4 page 11, paragraph 4	1-3
Y	US 6 268 358 B1 (JOULLIE MADELEINE M ET AL) 31 July 2001 (2001-07-31) column 30	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.


Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 2004

Date of mailing of the international search report

- 3. 03. 2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Strack, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT2004/000251

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-3 (partially)

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

Invention 1: Claims 1-3 (all in part)

Use of compounds of formula Ia, Z being H, for treating post-operative delirium.

Invention 2: Claim 1-3 (all in part)

Use of compounds of formula Ia, Z being branched or straight-chained C1-C6 alkyl (including galantamine) for treating post-operative delirium.

Inventions 3 to 42: Claims 1-3 (all in part)

Use of compounds of formula Ia for treating post-operative delirium, Z being defined in accordance with the other 40 substituents not mentioned in inventions 1 and 2.

Invention 43: Claim 4 (in full)

Use of compounds of formula Ib for treating post-operative delirium.

Invention 44: Claims 5, 9, 10 (in full)

Use of compounds of formula Ic for treating post-operative delirium.

Invention 45: Claim 6 (in full)

Use of compounds of formula Id for treating post-operative delirium

Invention 46: Claim 7 (in full)

Use of compounds of formula Ie for treating post-operative delirium.

Invention 47: Claim 8 (in full)

Use of compounds of formula If for treating post-operative delirium.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT2004/000251

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0032185	A	08-06-2000	AT 5348 U1	25-06-2002
			WO 0032185 A1	08-06-2000
			AT 234087 T	15-03-2003
			AU 768331 B2	11-12-2003
			AU 1252900 A	19-06-2000
			CA 2352564 A1	08-06-2000
			DE 59904564 D1	17-04-2003
			DK 1133290 T3	07-07-2003
			EP 1133290 A1	19-09-2001
			ES 2168240 T1	16-06-2002
			GR 2001300072 T1	31-12-2001
			JP 2002531401 T	24-09-2002
			NZ 512546 A	26-11-2002
			SI 1133290 T1	30-06-2003
			US 2004209849 A1	21-10-2004

US 6268358	B1	31-07-2001	US 6150354 A	21-11-2000
			US 2004023984 A1	05-02-2004
			US 6569848 B1	27-05-2003
			AT 76294 T	15-06-1992
			US 6319919 B1	20-11-2001
			AU 632458 B2	07-01-1993
			AU 1808488 A	06-12-1988
			CA 1338326 C	14-05-1996
			CA 1326632 C	01-02-1994
			DK 549189 A	03-01-1990
			EP 0363415 A1	18-04-1990
			FI 102756 B1	15-02-1999
			JP 2503794 T	08-11-1990
			JP 2755403 B2	20-05-1998
			KR 195399 B1	15-06-1999
			WO 8808708 A1	17-11-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT2004/000251

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61P25/28 A61P25/14 A61P25/16 A61P3/10 A61P25/08
A61P9/10 A61P25/00 A61K31/55 C07D491/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00/32185 A (FISCHER PETER) 8. Juni 2000 (2000-06-08) Seite 7, Absatz 4 Seite 11, Absatz 4	1-3
Y	US 6 268 358 B1 (JOULLIE MADELEINE M ET AL) 31. Juli 2001 (2001-07-31) Spalte 30	1-3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. November 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 3. 03. 2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Strack, E

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-3 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

Erfindung 1: Ansprüche 1-3 (alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia, Z = H zur
Behandlung von postoperativem Delir

Erfindung 2: Ansprüche 1-3 (alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia, Z = verzweigtes
oder geradkettiges C1-C6 alkyl (einschliesslich Galantamin)
zur Behandlung von postoperativem Delir

Erfindungen 3-42: Ansprüche 1-3 (alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ia zur Behandlung von
postoperativem Delir, wobei Z entsprechend der in den
Erfindungen 1 und 2 nicht genannten übrigen 40 Substituenten
definiert ist.

Erfindung 43: Anspruch 4 (vollständig)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ib zur Behandlung von
postoperativem Delir

Erfindung 44: Ansprüche 5, 9, 10 (vollständig)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ic zur Behandlung von
postoperativem Delir

Erfindung 45: Anspruch 6 (vollständig)

Verwendung von Verbindungen der Formel Id zur Behandlung von
postoperativem Delir

Erfindung 46: Anspruch 7 (vollständig)

Verwendung von Verbindungen der Formel Ie zur Behandlung von
postoperativem Delir

Erfindung 47: Anspruch 8 (vollständig)

Verwendung von Verbindungen der Formel If zur Behandlung von
postoperativem Delir

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT2004/000251

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0032185 A	08-06-2000	AT 5348 U1	25-06-2002
		WO 0032185 A1	08-06-2000
		AT 234087 T	15-03-2003
		AU 768331 B2	11-12-2003
		AU 1252900 A	19-06-2000
		CA 2352564 A1	08-06-2000
		DE 59904564 D1	17-04-2003
		DK 1133290 T3	07-07-2003
		EP 1133290 A1	19-09-2001
		ES 2168240 T1	16-06-2002
		GR 2001300072 T1	31-12-2001
		JP 2002531401 T	24-09-2002
		NZ 512546 A	26-11-2002
		SI 1133290 T1	30-06-2003
		US 2004209849 A1	21-10-2004
US 6268358 B1	31-07-2001	US 6150354 A	21-11-2000
		US 2004023984 A1	05-02-2004
		US 6569848 B1	27-05-2003
		AT 76294 T	15-06-1992
		US 6319919 B1	20-11-2001
		AU 632458 B2	07-01-1993
		AU 1808488 A	06-12-1988
		CA 1338326 C	14-05-1996
		CA 1326632 C	01-02-1994
		DK 549189 A	03-01-1990
		EP 0363415 A1	18-04-1990
		FI 102756 B1	15-02-1999
		JP 2503794 T	08-11-1990
		JP 2755403 B2	20-05-1998
		KR 195399 B1	15-06-1999
		WO 8808708 A1	17-11-1988